

氏名	栗原 英祐
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6244 号
学位授与の日付	2020年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Ganetespiib in Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor-resistant Non-small Cell Lung Cancer (上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬耐性非小細胞肺癌における Ganetespiib の有効性)
論文審査委員	教授 西堀正洋      教授 堀田勝幸      准教授 松岡賢市

#### 学位論文内容の要旨

上皮成長因子受容体 (*EGFR*) に活性型変異を有する非小細胞肺癌 (NSCLC) に対しては、*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬 (*EGFR-TKI*) が高い抗腫瘍効果を示すが、長期投与による薬剤耐性化が問題となっている。Heat shock protein 90 (*HSP90*) 阻害剤は、*EGFR* を含む複数のクライアント蛋白質の安定化を阻害することで様々な癌に対する有効性が報告されている。本研究では、*EGFR-TKI* に耐性を獲得した NSCLC に対する *HSP90* 阻害剤 ganetespiib の抗腫瘍効果を検討した。研究室で樹立した *EGFR-TKI* 耐性 NSCLC 細胞株に対して ganetespiib を投与したところ、*EGFR* 関連シグナル分子の発現を抑制し、アポトーシスが誘導された。また、*EGFR-TKI* 耐性 NSCLC 細胞株を免疫不全マウスに皮下移植し ganetespiib を投与すると、有意に腫瘍増殖が抑制された。本研究により、*HSP90* 阻害剤である ganetespiib は *EGFR-TKI* に耐性を獲得した NSCLC に対する治療選択肢の一つとなる可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

上皮成長因子受容体 (*EGFR*) に活性型変異を有する非小細胞肺癌 (NSCLC) に対し、*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬(*EGFR-TKI*)が高い抗腫瘍効果を示すが、臨床的に長期投与による薬剤耐性の出現が大きな問題となる。本研究は、耐性獲得後の治療法を探索する一環として、試験管内で樹立された3種類のゲフィチニブ耐性 NSCLC 株を用いて、*HSP90* 阻害剤 ganetespiib の効果が検討された。

その結果、ganetespiib は *EGFR* 関連細胞内シグナル分子の発現とそのシグナル伝達を抑制し、強い効力で3種類のゲフィチニブ耐性 NSCLC 株の生存を阻害した。また、ゲフィチニブ耐性 NSCLC 株のマウス担癌モデルでは、*in vivo* での ganetespiib 投与効果が示された。

質疑応答では、ゲフィチニブ耐性株治療に *HSP90* 阻害剤が選ばれた理由、*HSP90* 阻害剤の選択毒性、担癌モデルでの治療用量の選択、臨床使用上の問題等について議論された。また、今後の取り組みとして、ganetespiib 耐性の出現可能性についても検討課題としていくことが明らかにされた。

本研究は、*HSP90* 阻害剤である ganetespiib が、*EGFR-TKI* に耐性を獲得した NSCLC に対して治療選択肢の一つとなる可能性を示した意義ある研究である。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。